

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. Dezember 2002 (12.12.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/098874 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 451/10**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP02/05600**

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. Mai 2002 (27.05.2002)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
101 26 924.2 1. Juni 2001 (01.06.2001) **DE**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**
[DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HOCHRAINER,**
Dieter [AT/DE]; Josef-Knettel-Strasse 4 a, 55411 Bin-
gen (DE). **BECHTOLD-PETERS, Karoline** [DE/DE];
Ulmenweg 12, 88400 Biberach/Rissegg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 02/098874 A2

(54) Title: **INHALATION CAPSULES**

(54) Bezeichnung: **INHALATIONSKAPSELN**

(57) Abstract: The invention relates to inhalation capsules (Inhalettes) made from specific capsule material with reduced moisture content, containing the active agent tiotropium in the form of a powder preparation and characterised by an improved stability.

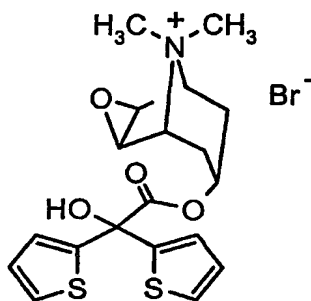
(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Inhalationskapseln (Inhaletten) aus spezifischen Kapselmateriale mit reduziertem Feuchtegehalt, die den Wirkstoff Tiotropium in Form pulverförmiger Zubereitungen enthalten und durch eine erhöhte Stabilität gekennzeichnet sind.

Inhalationskapseln

Die Erfindung betrifft Inhalationskapseln (Inhaletten) aus spezifischen Kapselmaterialien mit reduziertem Feuchtegehalt, die den Wirkstoff Tiotropium in Form pulverförmiger Zubereitungen enthalten und durch eine erhöhte Stabilität gekennzeichnet sind.

Hintergrund der Erfindung

Tiotropiumbromid ist aus der Europäischen Patentanmeldung EP 418 716 A1 bekannt und weist die folgende chemische Struktur auf:



Tiotropiumbromid stellt ein hoch wirksames Anticholinergikum mit langanhaltender Wirkdauer dar, welches zur Therapie von Atemwegserkrankungen, insbesondere von COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und Asthma Verwendung finden kann. Unter Tiotropium ist das freie Ammoniumkation zu verstehen.

Bei der Behandlung vorstehender Erkrankungen bietet sich die inhalative Applikation des Wirkstoffs an. Neben der inhalativen Applikation von broncholytisch wirksamen Verbindungen in Form von Dosieraerosolen und Lösungen kommt der inhalativen Applikation dieser Arzneistoffe in Form von wirkstoffhaltigen Pulvern besondere Bedeutung zu.

Bei Wirkstoffen, die eine besonders hohe Wirksamkeit aufweisen, sind pro Einzeldosis zur Erzielung des therapeutisch erwünschten Effekts nur geringe Mengen des Wirkstoffs erforderlich. In solchen Fällen ist es notwendig, zur Herstellung des Inhalationspulvers den Wirkstoff mit geeigneten Hilfsstoffen zu verdünnen. Bei durch eine hohe Wirksamkeit gekennzeichneten Wirkstoffen ist es zur Gewährleistung eines bei der Applikation stets reproduzierbar gleichbleibenden Anteils besonders wesentlich, das Arzneimittel in einer Form bereitzustellen, die durch ein hohes Maß an Stabilität gekennzeichnet ist. Wird dieses hohe Maß an

Stabilität nicht erzielt, so kann eine gleichbleibende Dosierung des Wirkstoffs nicht sichergestellt werden.

Es ist Aufgabe der Erfindung, eine ein Tiotropium-haltiges Inhalationspulver
5 enthaltende Inhalationskapsel bereitzustellen, die ein ausreichendes Maß an Stabilität des Wirkstoffs gewährleistet.

Es ist ferner Aufgabe der Erfindung eine Inhalationskapsel bereitzustellen, die aufgrund ihrer Stabilität die Freisetzung des Wirkstoffs mit hoher Dosiergenauigkeit (betreffend die pro Inhalationskapsel herstellerseitig abgefüllte Menge an Wirkstoff
10 und Pulvermischung wie auch die pro Inhalationskapsel durch den Inhalationsvorgang ausgebrachte und lungengängige Wirkstoffmenge) gewährleistet. Ferner ist es Aufgabe der vorliegenden Erfindung eine Inhalationskapsel bereitzustellen, die die Applikation des Wirkstoffs bei gutem Entleerungsverhalten der Inhalationskapsel ermöglicht.

15 Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht in der Bereitstellung von Inhalationskapseln, die bei hoher Stabilität und geringer Brüchigkeit ein gutes Lochungsverhalten aufweisen und dadurch problemlos in zur Applikation von Inhaletten geeigneten Inhalationsgeräten zur Anwendung gelangen können.

20 Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die eingangs genannten Aufgaben durch die nachstehend beschriebenen, erfindungsgemäßen Inhalationskapseln (Inhaletten) gelöst werden.

25 Bei den erfindungsgemäßen Inhalationskapseln (Inhaletten) handelt es sich um Kapseln, die als Inhalationspulver Tiotropium im Gemisch mit einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriale einen reduzierten Feuchtegehalt aufweist.

30 Der Begriff des reduzierten Feuchtegehalts ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung definiert als äquivalent zu der Bezeichnung einer TEWS-Feuchte von weniger als 15%.

Unter dem Begriff TEWS-Feuchte wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung die
35 Feuchte verstanden, die mittels des Feuchtemeßgerät MW 2200 der Firma TEWS bestimmt werden kann. Die Meßmethode ist eine indirekte Methode der Wasserbestimmung. Es werden vom Wassergehalt abgeleitete Wirkungen (Mikrowellenabsorption durch das im Produkt enthaltene Wasser) gemessen und als Mikrowellenwert angezeigt. Zur Ermittlung des Wassergehaltes in Gewichtsprozent,

ist eine Kalibrierung des Gerätes unter Verwendung von Kalibrierproben notwendig. Die daraus resultierende Kalibrierkurve wird bei nachfolgenden Messungen vom Gerät zur Umrechnungen herangezogen. Der Feuchtwert wird in % angezeigt und abgespeichert.

5

Zur Kalibrierung des TEWS-Geräts kann wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung beispielsweise ein Halogentrockner Verwendung finden. Aufgrund der Kalibrierung des TEWS-Geräts mittels eines Halogentrockners ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung der Begriff der TEWS-Feuchte als äquivalent zum Begriff der

- 10 Halogentrockner Feuchte anzusehen. Beispielsweise entsprechen im Rahmen der vorliegenden Erfindung 15% TEWS-Feuchte einer Halogentrockner-Feuchte von ebenfalls 15%. Während das TEWS-Gerät funktionsbedingt eine Relativmethode zur Wasserbestimmung darstellt, liefert der Halogentrockner Absolutwerte für die Kapselfeuchte. Der Wassergehalt wird beim Halogentrockner durch Gewichtsverlust
15 bestimmt. Die Kapseln werden erhitzt, wobei das Wasser austritt. Die Trocknung der Kapseln wird bis zur Gewichtskonstanz durchgeführt und dann abgelesen. Die Massendifferenz zwischen Ausgangs- und Endgewicht (in Gramm) stellt den Wassergehalt der Kapseln dar und kann in Gewichtsprozent umgerechnet werden. Das TEWS-Gerät vergleicht beim Messen des Wassergehaltes nur die Meßkurven
20 der aktuellen Kapseln mit internen Eichkurven. Diese Eichkurven werden mit Kapseln definierten Wassergehalts aufgenommen, deren absoluter Wassergehalt vorher mit der Halogentrocknermethode ermittelt worden ist. Auf diese Weise wird für die Relativmethode TEWS der Bezug zu absoluten Wassergehalten mit Hilfe der Halogentrocknermethode hergestellt.

25

Erfindungsgemäß bevorzugte Inhalationskapseln weisen eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 12%, besonders bevorzugt von $\leq 10\%$ auf.

Unter Kapselmateriale wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung das Material

- 30 verstanden, aus dem die Hülle der Inhalationskapsel gefertigt ist. Das Kapselmateriale ist erfindungsgemäß ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Gelatine, Cellulosederivaten, Stärke, Stärkederivaten, Chitosan und synthetischen Kunststoffen.

- 35 Wird Gelatine als Kapselmateriale verwendet, so kann diese im Gemisch mit anderen Zusätzen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyethylenglycol (PEG), bevorzugt PEG 3350, Glycerol, Sorbitol, Propylenglycol, PEO-PPO-Blockcopolymeren und anderen Polyalkoholen und Polyethern zum Einsatz kommen. Besonders bevorzugt wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung Gelatine

im Gemisch mit PEG, bevorzugt PEG 3350, verwendet. Besonders bevorzugt enthält eine erfindungsgemäße Gelatine-Kapsel PEG in einem Anteil von 1-10% (Gew-%), bevorzugt 3-8 %. Besonders bevorzugte Gelatine-Kapseln enthalten PEG in einem Anteil von 4-6%, wobei ein PEG-Anteil von etwa 5% erfindungsgemäß

5 höchstbevorzugt ist.

Im Falle Gelatine-haltiger Kapselmaterien weisen die erfindungsgemäßen Kapseln vorzugsweise eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 12%, besonders bevorzugt von $\leq 10\%$ auf.

- 10 Werden Cellulosederivate als Kapselmaterien verwendet, so ist die Verwendung von Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose bevorzugt. Besonders bevorzugt wird in diesem Fall Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), besonders bevorzugt HPMC 2910 als Kapselmaterien eingesetzt. Im Falle der Verwendung von
- 15 Cellulosederivaten als Kapselmaterien liegt der Grad der TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte vorzugsweise bei weniger als 8%, besonders bevorzugt bei weniger als 5%. Höchst bevorzugt werden Inhalationskapseln aus Cellulosederivaten vor Befüllung mit dem Tiotropiumhaltigen Inhalationspulver auf eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 4 %, besonders
- 20 bevorzugt weniger als 2% getrocknet.

Werden als Kapselmaterien synthetische Kunststoffe eingesetzt, so sind diese erfindungsgemäß bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyethylen Polycarbonat, Polyester, Polypropylen und Polyethylenterephthalat. Besonders

25 bevorzugt sind als synthetische Kunststoffmaterialien für die erfindungsgemäßen Inhalationskapseln Polyethylen, Polycarbonat oder Polyethylenterephthalat. Wird Polyethylen als eines der erfindungsgemäß besonders bevorzugten Kapselmaterien verwendet, gelangt vorzugsweise Polyethylen mit einer Dichte zwischen 900 und 1000 kg/m^3 , bevorzugt von $940 - 980 \text{ kg/m}^3$, besonders bevorzugt

30 von 960 kg/m^3 (high-density Polyethylen) zur Anwendung. Im Falle der Verwendung von synthetischen Kunststoffen als Kapselmaterien kann der Grad der TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte gegebenenfalls bei weniger als 3%, gegebenenfalls weniger als 1% liegen.

- 35 Die erfindungsgemäßen Inhalationskapseln werden nach Bereitstellung der leeren Kapseln in einer der vorstehenden genannten Ausführungen mit Tiotropium-haltigen Inhalationspulver befüllt. Diese Befüllung kann nach im Stand der Technik bekannten Verfahren erfolgen. Die Herstellung der zur Befüllung einzusetzenden leeren Inhalationskapseln kann ebenfalls nach im Stand der Technik bekannten

Vorgehensweisen erfolgen. Beispielsweise seien als mögliche Herstellungsverfahren die im Stand der Technik bekannten Prozesse des Tauchverfahrens, Blasdruckverfahrens, Spritzgußverfahrens, Extrusionsverfahrens und Taufziehverfahrens genannt.

5

Erfindungswesentlich ist bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationskapseln, daß, sofern das Kapselmateriel vor Befüllung mit dem wirkstoffhaltigen Inhalationspulver nicht bereits aufgrund entsprechender Lagerung oder Herstellung mit ausreichend reduziertem Feuchtegehalt zur Verfügung steht, 10 eine Trocknung der leeren Kapseln erfolgt. Diese Trocknung wird solange durchgeführt, bis ein Feuchtigkeitsgrad erreicht ist, wie er der erfindungsgemäßen Spezifikation von maximal 15% TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte entspricht.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist die Bezeichnung Inhalationskapsel als mit 15 der Bezeichnung Inhalette gleichbedeutend anzusehen.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von Kapseln die durch eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 15% gekennzeichnet sind und aus den vorstehend genannten Kapselmaterieln 20 bestehen können, zur Herstellung von Inhaletten (Inhalationskapseln), die Tiotropium-haltiges Inhalationspulver enthalten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist die Bezeichnung Kapsel als Bezugnahme auf leere, also noch kein Inhalationspulver enthaltende Inhalationskapseln anzusehen.

25 Erfindungsgemäß bevorzugt sind Inhalationskapseln, die Inhalationspulver mit einem Gehalt von 0,001 bis 2 % Tiotropium enthalten. Besonders bevorzugt sind Inhalationskapseln, die Inhalationspulver mit 0,04 bis 0,8%, bevorzugt 0,08 bis 0,64%, besonders bevorzugt 0,16 bis 0,4% Tiotropium enthalten. Die bezüglich des 30 prozentualen Angaben entsprechen Gewichtsprozent bezogen auf die Gesamtmenge an Inhalationspulver.

Unter Tiotropium ist das freie Ammoniumkation zu verstehen. Als Gegenion (Anion) kommen Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat, para-Toluolsulfonat oder 35 Methylsulfat in Betracht. Von diesen Anionen ist das Bromid bevorzugt. Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung bevorzugt Inhaletten, die Inhalationspulver enthalten, welche durch einen Gehalt von 0,0012 - 2,41% Tiotropiumbromid gekennzeichnet sind.

Erfindungsgemäß von besonderem Interesse werden Inhalationspulver eingesetzt, die zwischen 0,048 und 0,96%, bevorzugt 0,096 bis 0,77%, besonders bevorzugt 0,19 bis 0,48% Tiotropiumbromid enthalten.

- 5 Das in den erfindungsgemäßen Inhaletten enthaltene Inhalationspulver kann das erfindungsgemäß bevorzugt enthaltene Tiotropiumbromid in Form seiner Hydrate enthalten. Besonders bevorzugt wird kristallines Tiotropiumbromid-monohydrat eingesetzt. Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung Inhaletten, die Inhalationspulver mit einem Gehalt von zwischen 0,0012 und 2,5% an kristallinem
- 10 Tiotropiumbromid-monohydrat enthalten. Erfindungsgemäß von besonderem Interesse sind Inhaletten, die Inhalationspulver mit einem Gehalt von 0,05 und 1%, bevorzugt 0,1 bis 0,8%, besonders bevorzugt 0,2 bis 0,5% kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat enthalten.
- Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist eine Bezugnahme auf die Bezeichnung
- 15 Tiotropiumbromid-monohydrat vorzugsweise als Bezugnahme auf jenes kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat zu verstehen, welches gemäß der im experimentellen Teil detailliert erläuterten synthetischen Vorgehensweise erhältlich ist.

- Die in die erfindungsgemäßen Inhalationskapseln (Inhaletten) eingesetzten
- 20 Inhalationspulver enthalten neben dem Wirkstoff wenigstens einen Hilfsstoff. Dieser kann aus einer bezüglich der mittleren Teilchengröße der Hilfsstoffpartikel einheitlichen Hilfsstofffraktion (beispielsweise 15-80µm) bestehen oder gegebenenfalls ein Gemisch von gröberem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 15 bis 80µm und feinerem Hilfsstoff mit einer mittleren
- 25 Teilchengröße von 1 bis 9 µm darstellen. Werden Hilfsstoffgemische aus gröberen und feineren Hilfsstoffanteilen eingesetzt, beträgt der Anteil von feinerem Hilfsstoff an der Gesamthilfsstoffmenge vorzugsweise 1 bis 20%.
- Besonders bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Inhalationskapseln, sofern sie aus einem Gemisch aus gröberen mit feineren Hilfsstofffraktionen bestehen,
- 30 gröberen Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 17 bis 50µm, besonders bevorzugt von 20 bis 30µm und feinerem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 2 bis 8µm, besonders bevorzugt von 3 bis 7µm besteht. Dabei wird unter der mittleren Teilchengröße im hier verwendeten Sinne der 50%-Wert aus der Volumenverteilung gemessen mit einem Laserdiffraktometer nach der
- 35 Trockendispersionsmethode verstanden. Bevorzugt werden Inhalationspulver zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhaletten verwendet, bei denen der Anteil von feinerem Hilfsstoff an der Gesamthilfsstoffmenge 3 bis 15%, besonders bevorzugt 5 bis 10% beträgt. Bei den im Rahmen der vorliegenden Erfindung genannten prozentualen Angaben, handelt es sich stets um Gewichtsprozent.

Wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung auf die Bezeichnung Gemisch Bezug genommen, so ist hierbei stets eine Mischung zu verstehen, die durch Mischen zuvor klar definierter Komponenten erhalten wurde. Entsprechend sind beispielsweise als
5 Hilfsstoffgemisch aus gröberen und feineren Hilfsstoffanteilen nur solche Gemische zu verstehen, die durch Mischen einer gröberen Hilfsstoffkomponente mit einer feineren Hilfsstoffkomponente erhalten werden.

Die Hilfsstoffbestandteile können aus dem chemisch gleichen oder aus chemisch
10 verschiedenen Substanzen bestehen, wobei Inhalationspulver, bei denen die Hilfsstoffbestandteile aus der selben chemischen Verbindung bestehen bevorzugt sind.

Wird als Hilfsstoff ein Gemisch aus gröberen und feineren Hilfsstofffraktionen
15 verwendet, so können diese ebenfalls aus dem chemisch gleichen oder aus chemisch verschiedenen Substanzen bestehen, wobei Inhalationspulver, bei denen der gröbere Hilfsstoffanteil und der feinere Hilfsstoffanteil aus der selben chemischen Verbindung bestehen bevorzugt sind.

20 Als physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe, die zur Darstellung der im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhaletten zur Anwendung gelangenden Inhalationspulver Verwendung finden können seien beispielsweise genannt Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze
25 (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

30 Die erfindungsgemäßen Inhalationskapseln können beispielsweise mittels Inhalatoren appliziert werden, wie sie in der WO 94/28958 beschrieben werden. Ein zur Anwendung der erfindungsgemäßen Inhaletten besonders bevorzugt einsetzbarer Inhalator ist in Figur 1 als Explosionszeichnung dargestellt.
35 Dieser Inhalator (HandiHaler) für die Inhalation pulverförmiger Arzneimittel aus Inhalationskapseln ist gekennzeichnet durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein Deck 3, in dem sich Lufteinlaßöffnungen befinden und welches mit der Kapselkammer 6 verbunden ist, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln 7 versehener, gegen eine Feder 8 beweglicher Drücker 9 vorgesehen ist, sowie ein

über eine Achse 10 klappbar mit dem Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer Kappe 11 verbundenes Mundstück 12. Die Kapselkammer ist mit einem Filter 5 abgeschlossen. Das Filter wird von einem mit dem Mundstück 12 fest verbundenem Filterhalter getragen.

5

Bei den erfindungsgemäßen Inhalationskapseln bieten sich Füllmengen von 2 bis 50mg, bevorzugt von 4 bis 25mg Inhalationspulver pro Inhalationskapsel an. Diese enthalten dann zwischen 1,2 und 80µg Tiotropium. Bei einer besonders bevorzugten Füllmenge von 4 bis 6 mg Inhalationspulver pro Inhalationskapsel sind zwischen 1,6
10 und 48µg, bevorzugt zwischen 3,2 und 38,4µg, besonders bevorzugt zwischen 6,4 und 24µg Tiotropium pro Inhalationskapsel enthalten. Ein Gehalt von beispielsweise 18µg Tiotropium entspricht dabei einem Gehalt von etwa 21,7µg Tiotropiumbromid.

Folglich enthalten Inhalationskapseln mit einer Füllmenge von 3 bis 10mg
15 Inhalationspulver erfindungsgemäß bevorzugt zwischen 1,4 und 96,3µg Tiotropiumbromid. Bei einer bevorzugten Füllmenge von 4 bis 6 mg Inhalationspulver pro Inhalationskapsel sind zwischen 1,9 und 57,8µg, bevorzugt zwischen 3,9 und 46,2µg, besonders bevorzugt zwischen 7,7 und 28,9µg Tiotropiumbromid pro Inhalationskapsel enthalten. Ein Gehalt von beispielsweise 21,7µg Tiotropiumbromid
20 entspricht dabei einem Gehalt von etwa 22,5µg Tiotropiumbromid-monohydrat.

Folglich enthalten Inhalationskapseln mit einer Füllmenge von 3 bis 10mg Inhalationspulver bevorzugt zwischen 1,5 und 100µg Tiotropiumbromid-monohydrat. Bei einer bevorzugten Füllmenge von 4 bis 6 mg Inhalationspulver pro
25 Inhalationskapsel sind zwischen 2 und 60µg, bevorzugt zwischen 4 und 48µg, besonders bevorzugt zwischen 8 und 30µg Tiotropiumbromid-monohydrat pro Inhalationskapsel enthalten.

Die erfindungsgemäßen Inhalationskapseln sind entsprechend der der vorliegenden
30 Erfindung zugrunde liegenden Aufgabe gekennzeichnet durch ein hohes Maß an Homogenität im Sinne der Einzeldosierungsgenauigkeit. Diese liegt in einem Bereich von < 8% , bevorzugt < 6% , besonders bevorzugt < 4%.

Die zur Befüllung der erfindungsgemäßen Inhalationskapseln vorzugsweise
35 einsetzbaren Inhalationspulver sind gemäß der nachfolgend beschriebenen Vorgehensweise erhältlich.

Nach Einwaage der Ausgangsmaterialien erfolgt in den Fällen, in denen als Hilfsstoff ein Gemisch aus gröberen und feineren Hilfsstoffanteilen zur Einsatz gelangen soll zunächst die Fertigung der Hilfsstoffmischung. Wird als Hilfsstoff eine bezüglich der

mittleren Teilchengröße der Hilfsstoffteilchen einheitliche Fraktion (z.B. 15 - 80µm) verwendet, entfällt dieser erste Schritt.

Anschließend erfolgt die Herstellung der Inhalationspulver aus dem Hilfsstoff, gegebenenfalls der Hilfsstoffmischung und dem Wirkstoff. Die erfindungsgemäßen

- 5 Inhalationskapseln werden vor Befüllung mit dem Tiotropium-haltigen Inhalationspulver getrocknet, bis der erfindungsgemäß maximal zulässige Grad an TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte erreicht ist. Daran schließt sich die Fertigung der pulverhaltigen Inhalationskapseln unter Verwendung von im Stand der Technik bekannten Verfahren an.

10

Bei den nachstehend beschriebenen Herstellverfahren werden die genannten Komponenten in den Gewichtsanteilen eingesetzt, wie sie in den zuvor beschriebenen Zusammensetzungen der Inhalationspulver beschrieben wurden.

- 15 Werden als Hilfsstoff Gemische aus gröberen und feineren Hilfsstoffanteilen verwendet, werden die gröberen und feineren Hilfsstoffanteile in einen geeigneten Mischbehälter eingebracht. Die Zugabe der beiden Komponenten erfolgt vorzugsweise über einen Siebgranulator mit einer Maschenweite von 0,1 bis 2 mm, besonders bevorzugt 0,3 bis 1 mm, höchst bevorzugt 0,3 bis 0,6 mm. Vorzugsweise
- 20 wird der gröbere Hilfsstoff vorgelegt und anschließend der feinere Hilfsstoffanteil in den Mischbehälter eingebracht. Bevorzugt erfolgt bei diesem Mischverfahren die Zugabe der beiden Komponenten portionsweise, wobei ein Teil des gröberen Hilfsstoffs zunächst vorgelegt und anschließend abwechselnd feinerer und gröberer Hilfsstoff zugegeben wird. Besonders bevorzugt ist bei der Herstellung der
- 25 Hilfsstoffmischung das abwechselnde, schichtweise Einsieben der beiden Komponenten. Vorzugsweise erfolgt das Einsieben der beiden Komponenten abwechselnd in je 15 bis 45, besonders bevorzugt in je 20 bis 40 Schichten. Der Mischvorgang der beiden Hilfsstoffe kann bereits während der Zugabe der beiden Komponenten erfolgen. Vorzugsweise wird allerdings erst nach dem schichtweisen
- 30 Einsieben der beiden Bestandteile gemischt.

Vorstehender Schritt entfällt naturgemäß, wenn eine bezüglich der Partikelgröße einheitliche Hilfsstofffraktion verwendet wird (z.B. mittlere Teilchengröße von 15-80µm).

35

Anschließend werden Hilfsstoff, gegebenenfalls die Hilfsstoffmischung und der Wirkstoff in einen geeigneten Mischbehälter eingebracht. Der verwendete Wirkstoff weist eine mittlere Teilchengröße von 0,5 bis 10µm, vorzugsweise von 1 bis 6µm, besonders bevorzugt von 2 bis 5µm auf. Die Zugabe der beiden Komponenten

erfolgt vorzugsweise über einen Siebgranulator mit einer Maschenweite von 0,1 bis 2 mm, besonders bevorzugt 0,3 bis 1 mm, höchst bevorzugt 0,3 bis 0,6 mm.

Vorzugsweise wird der Hilfsstoff vorgelegt und anschließend der Wirkstoff in den Mischbehälter eingebracht. Bevorzugt erfolgt bei diesem Mischverfahren die Zugabe
5 der beiden Komponenten portionsweise. Besonders bevorzugt ist im Falle der Verwendung von Hilfsstoffmischung das abwechselnde, schichtweise Einsieben der beiden Komponenten. Vorzugsweise erfolgt das Einsieben der beiden Komponenten abwechselnd in je 25 bis 65, besonders bevorzugt in je 30 bis 60 Schichten. Der Mischvorgang der Hilfsstoffmischung mit dem Wirkstoff kann bereits während der
10 Zugabe der beiden Komponenten erfolgen. Vorzugsweise wird allerdings erst nach dem schichtweisen Einsieben der beiden Bestandteile gemischt.

Die so erhaltene Pulvermischung kann gegebenenfalls erneut ein- oder mehrfach über einen Siebgranulator gegeben und jeweils anschließend einem weiteren Mischvorgang unterworfen werden.

15

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung, werden die Inhalationskapseln mit dem Tiotropiumbromid-haltigen, nach obigem Verfahren erhältlichen Inhalationspulver befüllt und anschließend dem nachfolgend beschriebenen Trocknungsprozess unterworfen.

20 Die befüllten Kapseln werden in einer ersten Phase (Trocknungsphase) für einen Zeitraum von 0,5 - 10 Stunden, vorzugsweise 1,5 - 7 Stunden, bevorzugt 2 - 5,5 Stunden, besonders bevorzugt etwa 2,5 - 4,5 Stunden bei einer Temperatur von etwa 10 - 50°C, bevorzugt 20 - 40 °C, besonders bevorzugt etwa 25 - 35°C einer relativen Feuchte von höchstens 30% r.F., bevorzugt höchstens 20% r.F., besonders
25 bevorzugt von etwa 5 - 15% r.F. ausgesetzt. Unter relativer Feuchte (r.F.) wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung der Quotient des Partialdruckes des Wasserdampfes und des Dampfdruckes des Wassers bei der betreffenden Temperatur verstanden. In einer sich daran anschließenden zweiten Phase (Gleichgewichtsphase) werden die Kapseln für einen Zeitraum von 0,5 - 10 Stunden,
30 vorzugsweise 1,5 - 7 Stunden, bevorzugt 2 - 5,5 Stunden, besonders bevorzugt etwa 2,5 - 4,5 Stunden bei einer Temperatur von etwa 10 - 50°C, bevorzugt 20 - 40 °C, besonders bevorzugt etwa 25 - 35°C einer relativen Feuchte von höchstens 35% r.F., bevorzugt höchstens 25% r.F., besonders bevorzugt von etwa 10 - 20% r.F. ausgesetzt. Hieran schließt sich, sofern die Temperatur in den vorstehenden
35 Verfahrensschritten auf Werte oberhalb der Raumtemperatur (i.e. 23°C) eingestellt wurde, gegebenenfalls eine Abkühlungsphase an. In dieser Abkühlungsphase werden die Kapseln für einen Zeitraum von 0,1 - 6 Stunden, vorzugsweise 0,5 - 4 Stunden, bevorzugt 0,75 - 2,5 Stunden, besonders bevorzugt etwa 1 - 2 Stunden bei einer Temperatur von etwa 23°C einer relativen Feuchte von höchstens 35% r.F.,

bevorzugt höchstens 25% r.F., besonders bevorzugt von etwa 10 - 20% r.F. ausgesetzt. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform sind die für die Gleichgewichtsphase und Abkühlungsphase für die relative Feuchte eingestellten Werte identisch.

5

Wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung der Begriff Wirkstoff verwendet, so ist dies als Bezugnahme auf Tiotropium zu verstehen. Eine Bezugnahme auf Tiotropium, welches das freie Ammoniumkation darstellt, entspricht erfindungsgemäß einer Bezugnahme auf Tiotropium in Form eines Salzes
10 (Tiotropium-Salz), welches ein Anion als Gegenion enthält. Als im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbare Tiotropium-Salze sind die Verbindungen zu verstehen, die neben Tiotropium als Gegenion (Anion) Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat, para-Toluolsulfonat oder Methylsulfat enthalten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist von allen Tiotropiumsalzen das Tiotropiumbromid
15 bevorzugt. Bezugnahmen auf Tiotropiumbromid sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung stets als Bezugnahmen auf alle möglichen amorphen und kristallinen Modifikationen des Tiotropiumbromids zu verstehen. Diese können beispielsweise in der kristallinen Struktur Lösemittelmoleküle mit einschließen. Von allen kristallinen Modifikationen des Tiotropiumbromids sind erfindungsgemäß diejenigen, die Wasser
20 mit einschließen (Hydrate) bevorzugt. Besonders bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung das gemäß nachstehend detailliert erläuterte Vorgehensweise erhältliche kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat einsetzbar.

Für die Herstellung der erfindungsgemäßen Tiotropium-haltigen Inhalationskapseln
25 ist es zunächst erforderlich, Tiotropium in für die pharmazeutische Anwendung verwendbarer Form bereitzustellen. Bevorzugt wird dazu Tiotropiumbromid, welches wie in der EP 418 716 A1 offenbart, hergestellt werden kann, einem weiteren Kristallisationsschritt unterworfen. Je nach Wahl der Reaktionsbedingungen und des Lösemittels werden dabei unterschiedliche Kristallmodifikationen erhalten.
30 Für die Zwecke der Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationskapseln hat sich das kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat als besonders geeignet erwiesen.

Die folgenden Beispiele dienen einer weitergehenden Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne den Umfang der Erfindung allerdings auf die nachfolgenden
35 beispielhaften Ausführungsformen zu beschränken.

Ausgangsmaterialien

In den nachfolgenden Beispielen wird als Hilfsstoff Lactose-Monohydrat (200M) verwendet. Dieser kann beispielsweise von der Firma DMV International, 5460 Veghel/NL unter der Produktbezeichnung Pharmatose 200M bezogen werden.

5

In den nachfolgenden Beispielen wird Lactose-Monohydrat (200M) ebenfalls als gröberer Hilfsstoff verwendet, wenn Hilfsstoffmischungen zum Einsatz gelangen. Diese kann beispielsweise von der Firma DMV International, 5460 Veghel/NL unter der Produktbezeichnung Pharmatose 200M bezogen werden.

10

In den nachfolgenden Beispielen wird im Falle der Verwendung von Hilfsstoffmischungen als feinerer Hilfsstoff Lactose-Monohydrat (5 μ) eingesetzt. Diese kann durch gängige Verfahren (Mikronisieren) aus Lactose-Monohydrat 200M erhalten werden. Lactose-Monohydrat 200M kann beispielsweise von der Firma

15 DMV International, 5460 Veghel/NL unter der Produktbezeichnung Pharmatose 200M bezogen werden.

Darstellung von kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat:

- In einem geeigneten Reaktionsgefäß werden in 25,7 kg Wasser 15,0 kg
- 20 Tiotropiumbromid eingetragen. Die Mischung wird auf 80-90°C erhitzt und bei gleichbleibender Temperatur solange gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Aktivkohle (0,8 kg), wasserfeucht, wird in 4,4 kg Wasser aufgeschlämmt, diese Mischung in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung eingetragen und mit 4,3 kg Wasser nachgespült. Die so erhaltene Mischung wird wenigstens 15 min bei 80-90°C gerührt
- 25 und anschließend über einen beheizten Filter in einen auf 70°C Manteltemperatur vorgewärmten Apparat filtriert. Der Filter wird mit 8,6 kg Wasser nachgespült. Der Apparateinhalt wird mit 3-5°C pro 20 Minuten auf eine Temperatur von 20-25°C abgekühlt. Mit Kaltwasserkühlung wird der Apparat auf 10-15°C weiter abgekühlt und die Kristallisation durch mindestens einstündiges Nachrühren vervollständigt. Das
- 30 Kristallinat wird über einen Nutschentrockner isoliert, der isolierte Kristallbrei mit 9 L kaltem Wasser (10-15°C) und kaltem Aceton (10-15°C) gewaschen. Die erhaltenen Kristalle werden bei 25°C über 2 Stunden im Stickstoffstrom getrocknet.
- Ausbeute : 13,4 kg Tiotropiumbromid-monohydrat (86 % d. Th.)
- 35 Das gemäß vorstehend beschriebener Vorgehensweise erhältliche kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat wurde einer Untersuchung mittels DSC (Differential Scanning Calorimetry) unterworfen. Das DSC- diagramm weist zwei charakteristische Signale auf. Das erste, relativ breite, endotherme Signal zwischen 50-120°C ist auf die Entwässerung des Tiotropiumbromid-monohydrats zur

wasserfreien Form zurückzuführen. Das zweite, relativ scharfe, endotherme Maximum bei $230 \pm 5^\circ\text{C}$ ist dem Schmelzen der Substanz zuzuordnen. Diese Daten wurden mittels eines Mettler DSC 821 erhalten und mit dem Mettler Software-Paket STAR ausgewertet. Die Daten wurden bei einer Heizrate von 10 K/min erhoben.

5

Das kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat wurde mittels IR-Spektroskopie charakterisiert. Die Daten wurden mittels eines Nicolet FTIR Spektrometers erhoben und mit dem Nicolet Softwarepaket OMNIC, Version 3.1 ausgewertet. Die Messung wurde mit 2,5 μmol Tiotropiumbromid-monohydrat in 300 mg KBr durchgeführt.

10

Die nachstehende Tabelle faßt einige der wesentlichen Banden des IR-Spektrums zusammen.

Wellenzahl (cm^{-1})	Zuordnung	Schwingungstyp
3570, 3410	O-H	Streckschwingung
3105	Aryl C-H	Streckschwingung
1730	C=O	Streckschwingung
1260	Epoxid C-O	Streckschwingung
1035	Ester C-OC	Streckschwingung
720	Thiophen	Ringschwingung

- 15 Das nach vorstehendem Verfahren erhältliche kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat weist gemäß Einkristallröntgenstrukturanalyse eine einfache monoklinische Zelle mit folgenden Dimensionen auf: $a = 18.0774 \text{ \AA}$, $b = 11.9711 \text{ \AA}$, $c = 9.9321 \text{ \AA}$, $\beta = 102.691^\circ$, $V = 2096.96 \text{ \AA}^3$. Diese Daten wurden mittels eines AFC7R- 4-Kreisdiffraktometer (Rigaku) unter Verwendung von monochromatisierter Kupfer $\text{K}\alpha$ -Strahlung erhoben. Die Strukturlösung und Verfeinerung der Kristallstruktur erfolgte mittels direkter Methoden (Programm SHELXS86) und FMLQ-Verfeinerung (Programm TeXsan).
- 20

Das so erhaltene kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat wird nach bekannten

- 25 Verfahren mikronisiert, um den Wirkstoff in Form der mittleren Teilchengröße bereitzustellen, die den erfindungsgemäßen Spezifikationen entspricht.

Nachfolgend wird beschrieben, wie die Bestimmung der mittleren Teilchengröße der verschiedenen Bestandteile der erfindungsgemäßen Formulierung erfolgen kann.

A) Partikelgrößenbestimmung von feinteiliger Lactose:

5 Meßgerät und Einstellungen:

Die Bedienung der Geräte erfolgt in Übereinstimmung mit den Bedienungsanleitungen des Herstellers.

	Meßgerät:	HELOS Laser-Beugungs-Spektrometer , (SympaTec)
	Dispergiereinheit:	RODOS Trockendispergierer mit Saugtrichter,
10		(SympaTec)
	Probenmenge:	ab 100 mg
	Produktzufuhr:	Schwingrinne Vibri, Fa. Sympatec
	Frequenz d. Vibrationsrinne:	40 bis 100 % ansteigend
	Dauer der Probenzufuhr:	1 bis 15 sek. (im Fall von 100 mg)
15	Brennweite:	100 mm (Meßbereich: 0,9 - 175 µm)
	Meßzeit:	ca. 15 s (im Fall von 100 mg)
	Zykluszeit:	20 ms
	Start/Stop bei:	1 % auf Kanal 28
	Dispergiergas:	Druckluft
20	Druck:	3 bar
	Unterdruck:	maximal
	Auswertemodus:	HRLD

Probenvorbereitung / Produktzufuhr:

- 25 Mind. 100 mg der Prüfsubstanz werden auf einem Kartenblatt eingewogen.
Mit einem weiteren Kartenblatt werden alle größeren Agglomerate zerstoßen.
Das Pulver wird dann auf der vorderen Hälfte der Schwingrinne (ab ca. 1 cm vom vorderen Rand) fein verteilt aufgestreut. Nach dem Start der Messung wird die Frequenz der Schwingrinne von ca. 40 % bis 100 % (gegen Ende der Messung)
- 30 variiert. Die Zeit, in der jeweils die gesamte Probe zugeführt wird beträgt 10 bis 15 sek.

B) Partikelgrößenbestimmung von Tiotropium Monohydrat, mikronisiert:

Meßgerät und Einstellungen:

- 35 Die Bedienung der Geräte erfolgte in Übereinstimmung mit den Bedienungsanleitungen des Herstellers.

	Meßgerät:	Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS), Sympatec
	Dispergiereinheit:	Trockendispergierer RODOS mit Saugtrichter, Sympatec

15

- Probenmenge: 50 mg - 400 mg
 Produktzufuhr: Schwingrinne Vibri, Fa. Sympatec
 Frequenz d. Vibrationsrinne: 40 bis 100 % ansteigend
 Dauer der Probenzufuhr: 15 bis 25 sek. (im Fall von 200 mg)
 5 Brennweite: 100 mm (Meßbereich: 0,9 - 175 µm)
 Meßzeit: ca. 15 s (im Fall von 200 mg)
 Zykluszeit: 20 ms
 Start/Stop bei: 1 % auf Kanal 28
 Dispergiertgas: Druckluft
 10 Druck: 3 bar
 Unterdruck: maximal
 Auswertemodus: HRLD

Probenvorbereitung / Produktzufuhr:

- 15 ca. 200 mg der Prüfsubstanz werden auf einem Kartenblatt eingewogen.
 Mit einem weiteren Kartenblatt werden alle größeren Agglomerate zerstoßen.
 Das Pulver wird dann auf der vorderen Hälfte der Schwingrinne (ab ca. 1 cm vom vorderen Rand) fein verteilt aufgestreut.
 Nach dem Start der Messung wird die Frequenz der Schwingrinne von ca. 40 % bis
 20 100 % (gegen Ende der Messung) variiert. Die Zufuhr der Probe soll möglichst kontinuierlich sein. Die Produktmenge darf aber auch nicht zu groß sein damit eine ausreichende Dispergierung erreicht wird. Die Zeit, in der jeweils die gesamte Probe zugeführt wird beträgt für 200 mg z. B. ca. 15 bis 25 sek.

25 **C) Partikelgrößenbestimmung von Laktose 200M :**

Meßgerät und Einstellungen

Die Bedienung der Geräte erfolgte in Übereinstimmung mit den Bedienungsanleitungen des Herstellers.

- Meßgerät: Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS),
 30 Sympatec
 Dispergiereinheit: Trockendispergierer RODOS mit Saugtrichter, Sympatec
 Probenmenge: 500 mg
 Produktzufuhr: Vibrationsrinne Typ VIBRI , Sympatec
 35 Frequenz d. Vibrationsrinne: 18 bis 100 % ansteigend
 Brennweite (1): 200 mm (Meßbereich: 1.8 - 350 µm)
 Brennweite (2): 500 mm (Meßbereich: 4.5 - 875 µm)
 Meßzeit/Wartezeit: 10 s
 Zykluszeit: 10 ms

16

Start/Stop bei: 1 % auf Kanal 19
Druck: 3 bar
Unterdruck: maximal
Auswertemodus: HRLD

5

Probenvorbereitung / Produktzufuhr:

Ca. 500 mg der Prüfsubstanz werden auf einem Kartenblatt eingewogen. Mit einem weiteren Kartenblatt werden alle größeren Agglomerate zerstoßen. Das Pulver wird in der Trichter der Vibrationsrinne überführt. Es wird ein Abstand von 1.2 bis 1.4 mm zwischen Vibrationsrinne und Trichter eingestellt. Nach dem Start der Messung wird die Amplitudeneinstellung der Schwingrinne von 0 auf 40 % gesteigert bis sich ein kontinuierlicher Produktfluß einstellt. Danach wird auf eine Amplitude von ca. 18% reduziert. Gegen Ende der Messung wird die Amplitude auf 100% gesteigert.

15 Apparatives

Zur Herstellung der Inhalationspulver können beispielsweise die folgenden Maschinen und Geräte Verwendung finden:

Mischbehälter bzw. Pulvermischer: Rhönradmischer 200 L; Typ: DFW80N-4;

20 Hersteller: Firma Engelsmann, D-67059 Ludwigshafen.

Siebgranulator: Quadro Comil; Typ: 197-S; Hersteller: Firma Joisten & Kettenbaum, D-51429 Bergisch-Gladbach.

25 Zur Bestimmung der TEWS-Feuchte wird das nachstehende Gerät unter Anwendung der herstellereits erfolgenden Anwendungsbeschreibung verwendet.

Gerät zur Bestimmung der TEWS-Feuchte:

Hersteller: Firma TEWS Elektronik, Hamburg

30 Typ: MW 2200

Meßbereich: 1 bis 85% Feuchtigkeit

Meßgenauigkeit: 1 % vom Endwert des gewählten Meßbereichs.

Netzanschluß: 220 V +/- 10%, 50 – 60 Hz

35 Zur Bestimmung der Halogentrockner-Feuchte sowie zur Eignung des TEWS-Geräts wird das nachstehende Gerät unter Anwendung der herstellereits erfolgenden Anwendungsbeschreibung verwendet.

Gerät zur Bestimmung der Halogentrockner-Feuchte:

Mettler Halogentrockner HR 73; Hersteller: Firma Mettler-Toledo, D-35396 Gießen;

Zur Befüllung der leeren Inhalationskapseln mittels Tiotropium-haltigen

- 5 Inhalationspulver wird das nachstehende Gerät verwendet.

Kapselfüllmaschine:

MG2, Typ G100, Hersteller: MG2 S.r.l, I-40065 Pian di Macina di Pianoro (BO),
Italien;

10

Beispiel 1:1.1: Hilfsstoffmischung:

- Als gröbere Hilfsstoffkomponente werden 31,82 kg Lactose Monohydrat für
15 Inhalationszwecke (200M) eingesetzt. Als feinere Hilfsstoffkomponente werden 1,68
kg Lactose Monohydrat (5µm) eingesetzt. In den daraus erhaltenen 33,5 kg
Hilfsstoffmischung beträgt der Anteil der feineren Hilfsstoffkomponente 5%.

- Über einen geeigneten Siebgranulator mit einem Sieb mit einer Maschenweite von
20 0,5 mm werden in einen geeigneten Mischbehälter ca. 0,8 bis 1,2 kg Lactose
Monohydrat für Inhalationszwecke (200M) vorgelegt. Anschließend werden
abwechselnd Lactose Monohydrat (5µm) in Portionen von ca. 0,05 bis 0,07 kg und
Lactose Monohydrat für Inhalationszwecke (200M) in Portionen von 0,8 bis 1,2 kg
schichtweise eingesiebt. Lactose Monohydrat für Inhalationszwecke (200M) und
25 Lactose Monohydrat (5µm) werden in 31 bzw. in 30 Schichten (Toleranz: ±6
Schichten) zugegeben.

Die eingesiebten Bestandteile werden anschließend gemischt (Mischen: 900
Umdrehungen).

30

1.2: Endmischung:

Zur Herstellung der Endmischung werden 32,87 kg der Hilfsstoffmischung (1.1) und
0,13 kg mikronisiertes Tiotropiumbromid-monohydrat eingesetzt. In den daraus
erhaltenen 33,0 kg Inhalationspulver beträgt der Wirkstoffanteil 0.4%.

35

Entsprechend wird unter alleiniger Verwendung von 32,87kg Lactose-Monohydrat
(200M) verfahren, wenn als Hilfsstoff eine bezüglich der mittleren Teilchengröße
einheitliche Hilfsstofffraktion zum Einsatz gelangt. In diesem Fall wird naturgemäß
auf die Durchführung des Schrittes 1.1 verzichtet.

Über einen geeigneten Siebgranulator mit einem Sieb mit einer Maschenweite von 0,5 mm werden in einen geeigneten Mischbehälter ca. 1,1 bis 1,7 kg Hilfsstoff oder Hilfsstoffmischung (1.1) vorgelegt. Anschließend werden abwechselnd

- 5 Tiotropiumbromid-monohydrat in Portionen von ca. 0,003 kg und Hilfsstoff oder Hilfsstoffmischung (1.1) in Portionen von 0,6 bis 0,8 kg schichtweise eingesiebt. Die Zugabe des Hilfsstoffs oder der Hilfsstoffmischung und des Wirkstoffs erfolgt in 47 bzw. 45 Schichten (Toleranz: ± 9 Schichten).
- 10 Die eingesiebtten Bestandteile werden anschließend gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen). Die Endmischung wird noch zweimal über einen Siebgranulator gegeben und anschließend jeweils gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen).

15 **Beispiel 2:**

Mit der nach Beispiel 1 erhaltenen Mischung werden Inhalationskapseln (Inhaletten) der folgenden Zusammensetzung erhalten:

	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
20	Lactose Monohydrat (200 M):	5,2025 mg
	Lactose Monohydrat (5 μ m):	0,2750 mg
	<u>Hartgelatine kapsel (5% PEG 3350; 9%-TEWS-Feuchte):</u>	<u>49,0 mg</u>
	Total:	54,5 mg

25 **Beispiel 3:**

Inhalationskapsel:

	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
	Lactose Monohydrat (200 M):	4,9275 mg
30	Lactose Monohydrat (5 μ m):	0,5500 mg
	<u>Hartgelatine kapsel (5% PEG 3350; 9%-TEWS-Feuchte):</u>	<u>49,0 mg</u>
	Total:	54,5 mg

Das zur Herstellung der Inhalationskapsel erforderliche Inhalationspulver wurde in

- 35 Analogie zu Beispiel 1 erhalten.

Beispiel 4:

Inhalationskapsel:

	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
5	Lactose Monohydrat (200 M):	5,2025 mg
	Lactose Monohydrat (5 µm):	0,2750 mg
	<u>HPMC (<2% TEWS-Feuchte):</u>	<u>49,0 mg</u>
	Total:	54,5 mg

- 10 Das zur Herstellung der Inhalationskapsel erforderliche Inhalationspulver wurde in Analogie zu Beispiel 1 erhalten.

Beispiel 5:

Inhalationskapsel:

15	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
	Lactose Monohydrat (200 M):	5,2025 mg
	Lactose Monohydrat (5 µm):	0,2750 mg
	<u>Polyethylen (<1% TEWS-Feuchte):</u>	<u>100,0 mg</u>
20	Total:	105,5 mg

Das zur Herstellung der Inhalationskapsel erforderliche Inhalationspulver wurde in Analogie zu Beispiel 1 erhalten.

Beispiel 6:

Inhalationskapsel:

	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
	Lactose Monohydrat (200 M):	5,4775 mg
30	<u>Polyethylen (<1% TEWS-Feuchte):</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total:	105,5 mg

Das zur Herstellung der Inhalationskapsel erforderliche Inhalationspulver wurde in Analogie zu Beispiel 1 erhalten.

Beispiel 7:

Mit der nach Beispiel 1 erhaltenen Mischung werden Inhalationskapseln (Inhaletten) der folgenden Zusammensetzung erhalten:

5	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
	Lactose Monohydrat (200 M):	5,2025 mg
	Lactose Monohydrat (5 µm):	0,2750 mg
	<u>Hartgelatinekapsel (5% PEG 3350):</u>	<u>49,0 mg</u>
	Total:	54,5 mg

10

Diese Kapseln werden unter geeigneten Klimabedingungen in einer Klimakammer auf einen Wassergehalt von ca. 8.7 % (Messung mit Mikrowellenfeuchte-meßgerät TEWS) gemäß nachfolgender Vorgehensweise eingestellt.

Zu Beginn wird eine Trocknungsphase durchgeführt, der sich eine sogenannte

- 15 Gleichgewichtsphase anschließt. Schließlich werden die Kapseln einer sogenannten Abkühlphase unterworfen. Die so getrockneten Kapseln werden direkt im Anschluß in entsprechende lagerstabile Vorratsgebinde oder ähnliches verpackt.

Prozeßdaten

- 20 Einstellungen der Klimabedingungen auf folgende Sollwerte:

Trocknungsphase:		30 °C
		10 % r.F. (relative Feuchte)
		3.5 h
Gleichgewichtsphase:		30 °C
25		16 % r.F.
		3.5 h
Abkühlphase :		23 °C
		16 % r.F.
		1.5 h

30

Unter relativer Feuchte (r.F.) wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung der Quotient des Partialdruckes des Wasserdampfs und des Dampfdruckes des Wassers bei der betreffenden Temperatur verstanden.

- 35 Im Sinne der vorliegenden Erfindung ist unter mittlerer Teilchengröße der Wert in µm zu verstehen, an dem 50% der Teilchen aus der Volumenverteilung eine kleinere oder die gleiche Partikelgröße besitzen im Vergleich zum angegebenen Wert. Zur Bestimmung der Summenverteilung der Partikelgrößenverteilung wird als Meßmethode Laserdiffraktion/Trockendispersierung angewendet.

Patentansprüche

- 1) Inhalationskapseln, die als Inhalationspulver Tiotropium im Gemisch mit einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten, dadurch gekennzeichnet,
5 daß das Kapselmateriale einen reduzierten Feuchtegehalt (TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 15%) aufweist.
- 2) Inhalationskapseln nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriale ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Gelatine,
10 Cellulosederivaten, Stärke, Stärkederivaten, Chitosan und synthetischen Kunststoffen.
- 3) Inhalationskapseln nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Kapselmateriale Gelatine im Gemisch mit anderen Zusätzen ausgewählt aus der
15 Gruppe bestehend aus Polyethylenglycol (PEG), bevorzugt PEG 3350, Glycerol, Sorbitol, Propylenglycol, PEO-PPO-Blockcopolymeren und anderen Polyalkoholen und Polyethern verwendet wird.
- 4) Inhalationskapseln nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das
20 Kapselmateriale neben Gelatine PEG in einem Anteil von 1-10% (Gew-%), bevorzugt 3-8 %, enthält.
- 5) Inhalationskapseln nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß das
25 Kapselmateriale eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 12%, besonders bevorzugt von $\leq 10\%$ aufweist.
- 6) Inhalationskapseln nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriale ausgewählt ist aus der Gruppe der Cellulosederivate
30 Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose.
- 7) Inhalationskapseln nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriale eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als
35 8%, besonders bevorzugt von $\leq 5\%$ aufweist.
- 8) Inhalationskapseln nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriale ausgewählt ist aus der Gruppe der synthetischen Kunststoffe
Polyethylen, Polycarbonat, Polyester, Polypropylen und Polyethylenterephthalat.

- 9) Inhalationskapseln nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriale ausgewählt ist aus Polyethylen, Polycarbonat und Polyethylenterephthalat.
- 5 10) Inhalationskapseln nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriale eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 3%, besonders bevorzugt von $\leq 1\%$ aufweist.
- 10 11) Inhalationskapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Inhalationspulver 0,001 bis 2% Tiotropium im Gemisch mit einem physiologischen unbedenklichen Hilfsstoff enthält.
- 15 12) Inhalationskapseln nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff aus einem Gemisch von gröberem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 15 bis 80µm und feinerem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9 µm besteht, wobei der Anteil von feinerem Hilfsstoff an der Gesamthilfsstoffmenge 1 bis 20% beträgt.
- 20 13) Inhalationskapseln nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Tiotropium in Form seines Chlorids, Bromids, Iodids, Methansulfonats, para-Toluolsulfonats oder Methylsulfats vorliegt.
- 25 14) Verwendung von Inhalationskapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Anwendung in einem Inhalator, der zur Applikation von Inhalationspulvern geeignet ist.
- 15) Verwendung nach Anspruch 14 zur Behandlung von Asthma oder COPD.
- 30 16) Verwendung von leeren Kapseln die durch eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 15% gekennzeichnet sind, zur Herstellung von Tiotropium-haltigen Inhalationskapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 13.

